A. BILELLO - N. MONTANINI

Pluricità di tumori maligni nello stesso soggetto

Estratto da *Tumori*, Anno XVII, Fasc. IV

SOC. AN. ISTITUTO EDITORIALE SCIENTIFICO
MILANO (133) - VIALE ROMAGNA, 58
1931

A. BILELLO - N. MONTANINI

Pluricità di tumori maligni nello stesso soggetto

Estratto da *Tumori*, Anno XVII, Fasc. IV

SOC. AN. ISTITUTO EDITORIALE SCIENTIFICO
MILANO (133) - VIALE ROMAGNA, 58
1931

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIV. DI MILANO
E SEZIONE ANATOMO-PATOLOGICA DELL'ISTITUTO NAZIONALE
VITT. EMANUELE III° PER LO STUDIO E LA CURA DEL CANCRO

DIRETTI DAL PROF. A. PEPERE

A. BILELLO
AIUTO
NELLA SEZIONE ANATOMO-PATOLOGICA
DELL'ISTITUTO VITTORIO EMAN. III°

N. MONTANINI
ASSISTENTE STRAORDINARIO
NELL'ISTIT. DI ANATOMIA PATOLOGICA
DELLA R. UNIVERSITÀ

Pluricità di tumori maligni nello stesso soggetto

È osservazione ormai antica quella di più tumori riscontrati all'autopsia in uno stesso individuo: relativamente frequente è il reperto di più tumori benigni in organi diversi e a struttura diversa: non rara è pure la combinazione di un tumore maligno con tumori benigni: più difficile a riscontrarsi è invece la combinazione di due tumori maligni in organi diversi e a struttura diversa. Però non vanno considerati tali nè i tumori dello stesso organo, di origine policentrica ed a struttura uguale, nè i carcino-sarcomi, o sarco-carcinomi che sono da considerare come combinazioni di una proliferazione atipica maligna di due tessuti nello stesso tumore. Infatti abbiamo escluso nella nostra casistica casi di tal genere, alcuni dei quali già illustrati in parte in uno dei due Istituti (*Motta*, *Carnevali-Ricci*).

Una ricchissima letteratura, specialmente di questi ultimi anni,

Al dr. Bilello spetta: la impostazione e la conduzione del lavoro; la ricerca statistica del materiale anatomico del R. Istituto di Anatomia patologica (triennio 1925-1927, n. 1 a n. 2135 dei verbali di autopsia) e di quello dell'Istituto nazionale V. E. III; la descrizione e interpretazione dei casi I, II, V, VII e la discussione generale con la conclusione del lavoro.

Al dr. Montanini spetta: la parte introduttiva, la letteratura e la bibliografia; la ricerca statistica del materiale anatomico del R. Istituto di Anatomia patologica (biennio 1928-29, n. 2136 a n. 4342 dei verbali di autopsia) e dell'Istituto Anatomo-patologico dell'Ospedale Maggiore per lo stesso periodo (n. 3479 autopsie); la descrizione, interpretazione e discussione dei casi III, IV, VI.

A. Pepere.

illustra le diverse combinazioni di neoplasmi riscontrate alle sezioni di cadaveri.

Ad Hansemann, Fritz, Harbitz, si deve la pubblicazione di molti casi di tumori multipli.

Hansemann ha illustrato un caso di due diversi carcinomi dello stomaco; la combinazione di un carcinoma dello stomaco con un carcinoma dell'esofago; due casi di carcinoma dello stomaco e dell'utero; un caso di carcinoma dello stomaco e carcinoma dell'intestino; un altro caso ancora di carcinoma dello stomaco ed uno del collo uterino.

Fritz trovò, fra gli altri, un sarcoma della tiroide con un carcinoma della prostata e, in combinazione con un carcinoma dello stomaco trovò in tre diversi casi, un carcinoma dell'esofago, un carcinoma dell'intestino crasso e un carcinoma della prostata. In altri tre casi, sempre Fritz ebbe ad osservare la concomitanza di due carcinomi: in uno si trattava di un carcinoma dell'utero e di un carcinoma dell'intestino crasso; in un secondo caso un carcinoma dell'esofago e un carcinoma dell'intestino crasso; in un ultimo caso egli trovò un carcinoma dell'esofago ed un ipernefroma del rene.

Harbitz ebbe a constatare diversi casi di concomitanza di due tumori maligni e specialmente della combinazione fra sarcoma e carcinoma. Egli osservò poi un sarcoma dell'ovaia ed un carcinoma dello stomaco; un sarcoma della pelle e un carcinoma dell'intestino; un sarcoma delle ghiandole del collo e un carcinoma della vulva; un sarcoma della regione inguinale e un carcinoma del pene; un sarcoma del peritoneo parietale e un carcinoma dell'ovaia; un sarcoma del mesentere e un carcinoma dell'ovaia.

In altre combinazioni, poi, constatò un carcinoma dell'ovaia e un carcinoma dell'intestino crasso; un carcinoma del polmone e un endotelioma della dura madre; un carcinoma della laringe e un endotelioma della dura madre, un carcinoma del labbro inferiore e un endotelioma del collo.

Così anche Lubarsch ha illustrato la concomitanza di due carcinomi in tre casi: in uno vi era un carcinoma dello stomaco e uno dell'esofago; in un altro un carcinoma dello stomaco e uno dell'utero; nel terzo un carcinoma dell'ovaio e uno dell'intestino crasso. Osservò pure nella tiroide la combinazione di un sarcoma con un carcinoma e in un altro caso un sarcoma dell'ovaia con un carcinoma dello stomaco.

Nehrkorn ha riferito su sei casi di tumori maligni multipli e precisamente tre di combinazione di un sarcoma con un carcinoma (sarcoma della vagina con carcinoma della mammella; sarcoma del retto con carcinoma dell'utero; sarcoma di una mammella con carcinoma dell'altra mammella) e tre combinazioni di due carcinomi a struttura diversa (un carcinoma della mammella e un carcinoma dell'utero; un carcinoma della vescica e un carcinoma dell'ano; un carcinoma dell'orecchio e un carcinoma del labbro superiore).

Ancora abbiamo i reperti di Bilz che illustra la coesistenza di due diversi carcinomi in ben sette casi, in tre dei quali trovò due carcinomi a struttura diversa dello stomaco; un carcinoma dell'utero e uno dell'intestino crasso;

un carcinoma del rene e un carcinoma del retto; un carcinoma dello stomaco e uno della vagina; per ultimo, due diversi carcinomi dell'intestino crasso.

Anche Vries illustra cinque casi, in cui ebbe a riscontrare la combinazione di due carcinomi nello stesso individuo e precisamente trovò: un carcinoma dello stomaco ed uno dell'esofago; un carcinoma dello stomaco e uno dell'intestino crasso; un carcinoma della lingua e uno dell'intestino crasso; un carcinoma dello stomaco e uno dell'intestino tenue; un carcinoma della pelle e uno dello stomaco.

Così il Roesch ha potuto osservare tre carcinomi diversi del braccio, dei bronchi e dello stomaco in un lavoratore di paraffina, e un caso di sarcoma delle linfoglandole epigastriche, con carcinoma del fegato.

Spranger riferisce su di un caso di cancro primitivo duplice: un carcinoma gelatinoso della mammella, portato da una donna affetta anche da carcinoma multiforme dell'utero, che diede molte metastasi nei vari organi. Lo stesso Autore, poi, ripassando le autopsie eseguite in quattro anni nell'Istituto di Anatomia Patologica diretto dal Prof. Versè ha trovato che su 417 cancerosi ve ne furono 6 portatori di carcinomi primitivi multipli, e precisamente: due diversi carcinomi dello stomaco; carcinoma della mammella e carcinoma dei bronchi; carcinoma della lingua e carcinoma dello stomaco; carcinoma della mammella e carcinoma dell'intestino crasso; carcinoma della prostata e carcinoma dei bronchi.

Picchi cita pure un caso di quattro tumori, non tutti maligni, però, nello stesso individuo: una donna di 58 anni portatrice di un carcinoma della mammella, d'un papilloma cutaneo, di un endotelioma psammomatoso della dura madre e di adenoma dell'epifisi.

Nabunoni Tachiro riferisce di un caso di carcinoma cilindro-cellulare solido della prostata, riscontrato in persona operata alla tiroide per struma, tipo Langhans.

Ancora Neprjachin ha osservato in una donna la coesistenza di un ipernefroma del rene destro e di un corioepitelioma dell'utero. Da questo reperto egli è indotto alla revisione delle autopsie fatte dal 1866 al 1924 nell'Istituto di Anatomia Patologica di Kasan. Egli ha così trovato che su 6.453 autopsie, vi furono 731 casi di tumori maligni, cioè una percentuale dell'11 per cento, di cui 126 sarcomi, 549 carcinomi, 32 casi di altri tumori maligni (corioepiteliomi, ipernefromi, ecc.) e inoltre 24 casi di coesistenza nello stesso individuo di più tumori. Di questi 24 casi ve n'erano 19 che presentavano la coesistenza di un tumore maligno con tumori benigni e 5 di tumori maligni di natura fra loro diversa.

Walter osservò pure la contemporanea presenza di un mioma dell'utero, di un lipoma del rene, di un tumore ipernefroide e di un encondroma del polmone. Inoltre riferisce altri tre casi in cui esisteva: in uno, un sarcoma dello stomaco e un carcinoma dell'esofago; nel secondo un sarcoma dei reni, un carcinoma dello stomaco e un endotelioma della dura madre; nel terzo caso vi era un carcinoma dello stomaco ed un carcinoma dell'utero.

Brian trovò uniti nello stesso individuo: cancro della mammella, cancro dell'utero, cistoma di entrambe le ovaie, mioma uterino, struma colloideo, tumore mielogeno della regione renale.

Sliwinski vide in una vecchia un lipoma del mesentere, emangioma cavernoso del fegato, endotelioma della dura madre, adenoma papillare del rene, adenoma della tiroide, cancro del ventricolo e cancro mammario.

Lewis trovò angioma cavernoso del fegato e del rene, adenoma del fegato e delle capsule surrenali, polipo adenomatoso dell'utero, mioma interstiziale dell'utero, leiomioma maligno del ligamento largo, fibroma dell'ovaio e nèi pigmentati multipli.

Medwediew trovò un caso di sarcoma delle linfoghiandole con concomitante carcinoma della cistifellea e un caso di due diversi carcinomi nello stomaco.

Bucher, Orth e Podrouzeck citano casi di carcinoma dello stomaco, concomitanti a carcinoma dell'intestino crasso.

Goting trovò tre carcinomi riuniti nella stessa persona e precisamente: uno della laringe, uno dello stomaco e uno del retto. Bunting ebbe pure un reperto di tre carcinomi riscontrati: uno nell'intestino tenue e due nel crasso. D'Erchia osservò un caso in cui esisteva un carcinoma del labbro inferiore, uno del labbro superiore e un carcinoma dell'utero.

Keding, oltre un caso di sarcoma dello stomaco con ipernefroma maligno del rene sinistro, trovò pure un caso di due diversi carcinomi della ghiandola mammaria e due casi in cui esisteva un carcinoma dello stomaco ed uno dell'esofago. Mueller, Richter e Bockel osservarono ciascuno un caso di carcinoma della mammella e dell'utero.

Ancora possiamo citare Gade, che trovò cinque casi con due carcinomi delle ghiandole mammarie, e un caso con un carcinoma del retto ed uno della cistifellea. Redlik che trovò un carcinoma nell'ovaia ed uno nell'intestino crasso in un caso, e in un altro un carcinoma del polmone ed uno dell'intestino tenue. Chiari riscontrò pure un carcinoma della vulva e un carcinoma del retto. Bard, un carcinoma dell'utero ed uno del pancreas; Rhein, due carcinomi, uno della cistifellea e l'altro dell'ovaia; Feilchenfeld, due casi con carcinoma dello stomaco e della cistifellea; un caso di carcinoma dello stomaco e della mammella; un caso di carcinoma dello stomaco e della laringe. Beyreuther due carcinomi dei polmoni; Goetze, carcinoma dello stomaco e della prostata; Cordes, carcinoma dello stomaco e della coscia; Hofbauer, carcinoma dell'utero e della tuba Falloppiana. Lanois e Courmont trovarono un caso di carcinoma della lingua e dell'intestino tenue; Abesser, carcinoma della mammella e dell'intestino tenue; Michelson e Ziliacus, carcinoma del naso e della mammella; Fischer-Defay e Lubarsch trovarono un caso di carcinoma dello stomaco e della mammella. Walter-Lubarsch trovarono un caso di carcinoma dello stomaco e della laringe; Schwarzwaller carcinoma della laringe e della tiroide; Tixier, carcinoma dell'esofago e dell'intestino tenue.

Associazioni diverse troviamo descritte da Hedinger (carcinoma del fegato con endotelioma della dura madre); da Kretz (carcinoma dell'esofago con endotelioma della dura meninge); da Winternitz (carcinoma dello stomaco con emangioendotelioma della pelle); da Grunfeld (carcinoma del retto, con angioendotelioma dell'ipofisi); da Mann e Strahanam (carcinoma del pene ed endotelioma della dura madre); da Frangenheim (carcinomi delle

due ovaie ed endotelioma della dura madre); da Reuther (carcinoma dello stomaco e carcinoma dell'esofago; carcinoma dello stomaco e carcinoma dell'utero); da Scheel (carcinoma dello stomaco e carcinoma del fegato; sarcoma dell'ovaia con carcinoma delle mammelle; carcinoma dello stomaco e carcinoma dell'utero); Altschul (carcinoma nello stomaco e carcinoma nel labbro inferiore; carcinoma delle palpebre e carcinoma del retto; carcinoma del labbro inferiore, carcinoma del braccio e carcinoma delle palpebre). Wenulet trovò un caso di carcinoma dello stomaco e carcinoma dell'utero; carcinoma dello stomaco e carcinoma nel labbro inferiore; carcinoma nella tiroide e carcinoma nell'utero.

In uno stesso organo, una delle combinazioni più frequenti a riscontrarsi è quella d'un sarcoma con un carcinoma nell'utero; questa coesistenza fu trovata da Franque, Spencer Iwanow, Klein, Niebergall, Schmorl (che ebbe pure a riscontrarla nella tiroide); Nebeski (che ebbe a riscontrarla anche con un concomitante carcinoma della mammella); Emanuel, Kubinyi, Glynski, Moise, Rabe-Rueckhardt, Fraenkel (che trovò pure un caso di carcinoma della mammella e carcinoma dell'intestino crasso); Stein, Lindermann, Meyer, Rosenstein, Riederer, Henke, Gebhardt, Opitz, Schaller, Ballin, Frankl, Rosenheim, Albrecht, Montgomery, Amann, Forster (che ebbe a riscontrarla anche nella tiroide); Lubarsch, Hanau, Thaler, Klee, Oberndorfer (che riferisce pure un caso di carcinoma della faccia e carcinoma del dotto cistico).

Due diversi carcinomi dell'utero ritrovarono Routh, Elischer e Gellhorn. Così ancora Lande e Steden illustrano ciascuno un caso di due diversi carcinomi riscontrati nello stomaco. Herschel riscontrò due diversi carcinomi nell'esofago, oltre ad un carcinoma dello stomaco e uno dell'esofago. Tscharuschin, Rosenbach, osservarono due diversi carcinomi nell'esofago; Tignel ne osservò ben tre casi, ed Eichbaum.

Altri reperti di associazione di carcinomi a struttura diversa ci sono dati da Monckenberg (due carcinomi della cistifellea); Moresthin (due carcinomi della mammella).

Frangenheim constatò la combinazione di un sarcoma con un carcinoma nell'esofago; due carcinomi della pia meninge e delle palpebre; Scheel osservò sarcoma e carcinoma nella laringe; Reuther, coesistenza d'un sarcoma con un carcinoma nell'esofago.

Nella mammella la combinazione di un sarcoma con un carcinoma fu ritrovata da Ketle, Wehner, Hedrew, Dorsch, Perrière.

Invece Liepmann, Simoff, Rothacker riscontrarono questa stessa concomitanza nell'ovaio.

Ancora Kaufmann, Kummer Wölfler illustrano casi in cui trovarono un carcinoma ed un sarcoma nella tiroide.

Un sarcoma ed un carcinoma furono ritrovati da Schmidt nell'esofago e da Schiller nella laringe.

Da un esame accurato dei casi illustrati specialmente in questi ultimi anni, risulta che la combinazione più frequente a riscontrarsi è quella di due carcinomi o di un carcinoma ed un sarcoma

nella stessa persona. Gli organi più facilmente colpiti da queste combinazioni sono in ordine decrescente: lo stomaco e l'esofago; lo stomaco e l'utero; la mammella e l'utero, stomaco ed ovaie, le due ghiandole mammarie dello stesso soggetto. Pochissimi invece sono i casi in cui venne riscontrata la presenza di tre o quattro tumori maligni a struttura diversa, e questi scarsi reperti si riferiscono specialmente alla contemporanea presenza di tre carcinomi. Più frequentemente, poi, del sarcoma il carcinoma si combina con altri tipi di tumori maligni, quali gli ipernefromi, gli endoteliomi, ecc. Rarissimi sono i casi di pluricità di tumori maligni senza la compartecipazione del carcinoma o del sarcoma.

In una ricerca statistica da noi compiuta sui verbali d'autopsia di questo Istituto di anatomia patologica abbiamo trovato che su 4342 autopsie eseguite negli anni 1925-29, sono stati riscontrati 726 casi di tumori maligni, con una percentuale quindi del 16,7 %, e che solo sei volte fu notata l'associazione di due tumori maligni in organi diversi ed a struttura diversa nello stesso individuo, e precisamente nella misura del 0,83 %, in rapporto al numero complessivo dei tumori maligni, e di poco più del 0,14 % in rapporto alle autopsie. Più frequente invece — 67 volte — è stata l'associazione di un tumore maligno con uno o più tumori benigni, e cioè del 9,31 % in rapporto ai tumori maligni e dell'1,5 % in rapporto alle autopsie. A questi casi bisogna aggiungerne un altro riscontrato su 203 autopsie eseguite, dalla fondazione 1-V-1928 al 31-XII-1929, nella Sezione Anatomo-Patologica dell'Istituto del Cancro di Milano, diretta anch'essa dal Prof. *Pepere*, sicchè il numero totale dei casi di associazione di due tumori maligni a struttura diversa nello stesso soggetto da noi studiati, è di sette.

Non è possibile calcolare una percentuale globale in rapporto alle autopsie, pel fatto che le 203 sezioni dell'Istituto del Cancro, dato il carattere specializzato dell'Istituto, riguardano quasi al cento per cento individui portatori di tumori maligni. Non ci siamo occupati di ricercare l'associazione di due o più tumori benigni, sia per la comune frequenza d'un tale reperto, e perciò d'interesse

molto limitato, sia perchè i limiti di tumore benigno sono molto incerti, e in qualche caso non è possibile differenziarli da quelli che sono, ad esempio, semplici fatti d'ipertrofia, di amartosi, di coristosi.

Un'altra statistica abbiamo pure compiuto sul materiale sezionato negli stessi cinque anni presso l'Istituto Anatomo-Patologico ospedaliero, prima che ne avvenisse la fusione con quello Universitario (1929).

Però, per l'eccessiva laconicità dei reperti d'autopsia, non si possono sempre dedurre elementi di certezza anche per la mancanza frequente di accertamenti istologici; su questo materiale difatti i risultati appaiono molto discordi con quelli trovati da noi sul materiale universitario e con quelli citati dai diversi AA. che si sono occupati dell'argomento.

Abbiamo trovato infatti che in 3479 autopsie eseguite nello stesso periodo, si riscontrarono 428 tumori maligni (12,3 %) e che una sola volta fu notata la presenza di due tumori maligni a struttura diversa, e 19 volte la associazione d'un tumore maligno con uno benigno. Data l'incertezza di questi reperti, lasciamo quindi a parte tale materiale, che porterebbe a 8024 il numero delle autopsie da noi rivedute. Le percentuali trovate nel nostro Istituto concordano con quelle citate da *Redlich* che ha illustrato otto casi di tumori multipli su 5002 autopsie, con una media del 0,16 %, e con quelle anche del *Feilchenfeld* che ne riscontrò 7 casi su 5022 autopsie (0,14 %). Per altri AA. invece le cifre sono discordi: così *Arbitz* dà una media del 0,44 % (16 casi su 3613 autopsie); *Gade* trovò il 0,76 % (32 casi su 4219 autopsie), *Neprjachin* e *Medwediew* dànno invece una media rispettivamente del 0,08 % (5 casi su 6453 autopsie) e del 0,04 % (2 casi su 4638 autopsie). Come si vede, dette percentuali variano da un minimo di 0,04 % del *Medwediew*, ad un massimo del 0,76 % riferitoci dal *Gade*, con una media complessiva del 0,27 % che resta tuttavia un poco al disopra della nostra, che è del 0,16 %. Tuttavia, volendo stabilire un calcolo globale e percentuale tra i casi riscontrati dai detti AA. e quelli riscon-

trati da noi, si avrebbe un totale di 78 casi su 33.577 autopsie, con una media percentuale di circa il 0,23 % di tumori maligni multipli.

Questa diversità di percentuali, a cui accennavamo prima, crediamo la si possa attribuire ai diversi criteri adottati nella scelta dei casi ed alla facilità con cui vennero accettati dai varii AA. quali casi di tumori multipli anche dei casi che forse non erano se non fatti metastatici. Effettivamente questo problema della primitività d'un tumore in casi di molteplicità, qualche volta è difficile a risolversi, specialmente quando si pensi a tumori degli organi canalicolari, come il tubo gastro-enterico, il tratto respiratorio, le vie escretive urinarie, i genitali femminili, ed allorchè i tumori in esame hanno costituzione istologica identica.

Infatti, per questa ragione che poteva lasciar qualche dubbio sulla primitività dei tumori, abbiamo ripudiato dalla statistica due casi di cancri apparentemente multipli dell'intestino, in cui, se per i caratteri grossolani macroscopici relativi all'aspetto infiltrante delle stazioni tumorali a danno di tutte le tuniche della parete enterica, all'ulcerazione più o meno rilevante in corrispondenza del lume intestinale, alla disposizione a cingolo della massa tumorale infiltrante ed alla proliferazione midollare endocanalicolare, come talora è frequente osservare nei tumori primitivi del tubo enterico, sarebbe stato logico porre la diagnosi di molteplicità, tuttavia per la struttura istologica pressochè identica, non ci siamo sentiti sufficientemente sicuri d'una tale diagnosi.

Con questo non si vuol dire che in via teoretica non si possa ammettere che in un organo canalicolare possano sorgere due tumori primitivi ad identica struttura istologica. Ciò è certamente possibile ma crediamo si debba essere ben guardinghi nel porre diagnosi di molteplicità in simili casi, poichè se non ci soccorrono altri criteri, non si potrà mai esser certi della loro primitività. Infatti, per i tumori che hanno sede in organi diversi e presentano struttura istologica diversa non vi può essere dubbio sulla primitività, e la diagnosi può essere posta senza complicare artificiosamente il problema, come vorrebbe il *Billroth* che esige: « si deb-

bano trovare le metastasi proprie di ogni tumore » o come il *Götze* che pretende: « la diagnosi sia appoggiata da uno dei momenti conosciuti come geneticamente predisponenti, sia d'ordine disontogenetico, che di ordine nosologico, nonchè eventualmente dall'esistenza di metastasi proprie per ogni tumore ». Questi sono criteri troppo stretti e nello stesso tempo un poco vaghi, poichè per i tumori di organi diversi ed a struttura diversa non è sempre possibile risalire, a meno che non si tratti di tumori insorti in organi esterni, ad una preesistente malformazione od a qualsiasi altro disturbo di sviluppo sul quale si sia eventualmente impiantato il tumore, o ad un processo infiammatorio cronico od infine a qualche cos'altro di patologico preesistente che si possa comunque mettere in rapporto almeno apparente col tumore sopravvenuto in loco. Tali criteri invece devono essere applicati per i tumori sorti in organi canalicolari ed a struttura identica. Per questi casi, in realtà, qualche volta questi dati possono valere quanto il reperto istologico diverso. Citiamo un caso venuto al nostro tavolo anatomico e particolarmente illustrato dal *Carnevali-Ricci*, in cui si trovò un cancro stenosante ad epitelio piatto del terzo inferiore dell'esofago ed una leucoplachia del laringe, che esaminata istologicamente presentò la classica trasformazione cancerigna iniziale.

Non v'è dubbio che si tratti qui di due tumori primitivi, poichè mentre nella leucoplachia laringea troviamo la trasformazione cancerigna inizialissima soltanto in una piccola zona, nel terzo inferiore dell'esofago esisteva un tumore stenosante che anche i dati clinici fanno risalire ad epoca certamente precedente. Tale caso dimostra come possa essere provata la primitività di tumori diversi in organi canalicolari, anche se la struttura istologica è uguale. Altri fattori di minor importanza, però, ci possono ancora soccorrere nei casi dubbi come ad esempio la sede intraparietale del tumore, se sottomucoso o sottosieroso, ecc. Nel caso poi in cui si voglia escludere la diffusione metastatica per via linfatica, che per i tumori intestinali è forse la più frequente, un esame accurato delle stazioni linfoghiandolari intermedie ci può dare un poco di luce,

ma mai una sicurezza matematica. Infatti è risaputo come la diffusione metastatica possa attraversare diverse stazioni linfoghiandolari senza lasciar traccia del suo passaggio.

In conclusione la diagnosi di tumori multipli negli organi canalicolari è difficile, e qualche volta impossibile, quando la struttura istologica è identica, ma la si deve tuttavia ammettere quando altri criteri, particolari per ciascun caso, ci vengono in aiuto.

I casi venuti al nostro tavolo anatomico, e che ci accingiamo ad illustrare, come abbiamo detto furono sei, a cui se ne aggiungerà uno dell'Istituto Vittorio Emanuele III per il Cancro. In fondo poi riportiamo succintamente la nota delle combinazioni di un tumore maligno con uno benigno.

CASI DI TUMORI MALIGNI MULTIPLI PRIMITIVI OSSERVATI NELL'ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ

1° Caso.

Autopsia N. 1470. - *O. A.* donna di 64 anni; morta il 6-III-1927.

Diagnosi clinica: Ittero cronico totale da probabile neoplasma delle vie biliari; ictus da emorragia cerebrale.

Diagnosi anatomica: Neoplasma scirrotico del dotto epatico; stasi biliare del fegato e ittero grave; pachimeningite cronica fibrosa; apoplessia del peduncolo cerebrale sinistro e del ponte; sfiancamento del cuore; piccolo nodulo neoplastico dello stomaco; stato degenerativo dei visceri.

Reperto macroscopico particolareggiato dei due organi portatori di tumori:

a) *Fegato:* esaminato in sito; all'apertura dell'addome si nota che deborda dall'arcata costale per circa tre dita trasverse sulla linea mediana, e di un dito sulla emiclaveare; il grosso lobo si spinge però molto più in basso ed esistono delle aderenze fibrose tra la cistifellea e la parte pilorica dello stomaco. Preso in esame isolatamente, il fegato appare aumentato di volume, diminuito di consistenza, con periepate liscio, lucido e teso, imbibito di bile. In corrispondenza dell'ilo l'organo ha consistenza molto aumentata

e vi si nota un'area di tessuto bianco-gialliccio, che si continua lungo il condotto epatico e che si può seguire nei dotti biliari intraepatici più prossimi al condotto epatico stesso. Questo tessuto biancastro imbevuto anch'esso di bile e perciò con *nuances* giallastre, ha aspetto spiccatamente neoplastico. Al taglio, il parenchima epatico presenta forte stasi biliare e note manifeste di rigonfiamento torbido e degenerazione grassa. Nulla di notevole nella cistifellea eccetto che un certo grado di dilatazione.

b) *Stomaco:* di volume e forma normali; null'altro presenta sulla sua superficie sierosa, oltre alle aderenze fibrose già dette con la cistifellea. Al taglio la mucosa appare congesta e spalmata di muco commisto a sangue. Nella regione dell'antro, e precisamente sulla parete anteriore, si nota un nodulo bianco-grigiastro rotondeggiante e ombelicato, della grandezza e della forma di un grosso bottone, di consistenza duro-elastica. In sezione appare costituito da un tessuto grigio-rossastro, abbastanza compatto, apparentemente limitato in profondità dallo spessore della sottomucosa.

Specillando dalla papilla di Water il coledoco, si constata che questo è pervio in tutta la sua lunghezza, mentre riesce impossibile imboccare l'epatico. Al taglio si osserva in questo punto il tessuto neoplastico già detto, che ottura il condotto epatico fin nei rami intraepatici.

Non si osserva alcuna metastasi nei vari organi.

Reperto microscopico:

a) Il tumore del fegato appare costituito da elementi epiteliali cilindrici molto grossi, contenuti in uno stroma connettivale risultante di fasci fibrosi di discreto spessore, i quali delimitano delle maglie irregolari, dentro cui stanno annidati appunto gli epiteli riuniti in grossi ammassi solidi. Parecchi dei detti fasci fibrosi confluiscono qua e là, dando origine a fasci ancora più robusti e disordinatamente distribuiti.

Tanto gli elementi epiteliali che lo stroma sono in preda a fatti di necrosi piuttosto avanzata, tanto che in alcuni punti non è più possibile discernere nei singoli elementi cellulari i limiti nucleari da quelli protoplasmatici, in quanto i detti elementi hanno assunto una colorazione pressochè uniforme, ma che non è più nè quella dell'eosina, nè quella della ematossilina, ma grigiastro-scura.

Per quanto la struttura del tumore sia dappertutto solida, tuttavia in qualche tratto essa assume deciso aspetto ghiandolare tipico, e in minima misura anche papillare. Dei tubuli ghiandolari infatti, costituiti da epiteli cubici alti e talora pluristratificati, alcuni appaiono notevolmente dilatati e mostrano dei gambi fibrosi più o meno lunghi, più o meno grossi, rivestiti da epitelio cubico, che dalle pareti si spingono nel lume tubulare.

In questa stessa zona, specialmente dove più accentuati sono i fatti necrotici, si nota la presenza di grosse cellule, le quali hanno protoplasma in istato di necrosi più o meno accentuata, straordinariamente abbondanti ed a forma poligonale varia, a nucleo per lo più assai grosso e piuttosto fortemente cromatico.

Diagnosi istologica: Carcinoma ad epitelio cilindrico solido in incipiente disfacimento necrotico, con parcellare aspetto adenocarcinomatoso e papillare.

b) *Tumore dello stomaco:* a sviluppo molto limitato, sia in estensione che in profondità, costituito da elementi cellulari epiteliali cilindrici, i quali traggono origine dagli epiteli dei fondi ghandolari, nelle cui immediate vicinanze il tumore conserva ancora una struttura ghiandolare più o meno atipica, mentre, man mano che se ne allontana per infiltrare i tessuti vicini, assume una struttura solido-midollare, con uno stroma connettivale relativamente scarso e, dopo avere invaso a tutto spessore lo strato della mucosa, pervertendo la struttura delle ghiandole piloriche, distrugge ed infiltra i fasci della « muscularis mucosae » e si approfonda nella sottomucosa, arrestandosi nettamente al limite dello strato muscolare interno.

Diagnosi istologica: Carcinoma cilindro-cellulare solido, in fase inizialissima di sviluppo.

2° Caso.

Autopsia N. 2012. - *G. D.* uomo di 71 anni; morto il 10-XI-1927.

Diagnosi clinica: Neoplasia esofagea (stenosi al terzo medio).

Diagnosi anatomica: Neoplasia del terzo medio dell'esofago, e neoplasia dell'antro pilorico; sclerosi polmonare apicale bilaterale, con bronchiettasie, polisierosite; gangrena dell'intestino; degenerazione dei vari parenchimi.

Esame macroscopico dei due tumori:

a) *Esofago:* a livello del terzo medio si rileva una formazione neoplastica di colorito biancastro, di consistenza midollare, infiltrante la parete esofagea e parzialmente ulcerata. Non si ha restringimento del lume esofageo nè ectasia a monte dell'impianto del tumore.

b) *Stomaco:* in corrispondenza della faccia posteriore dell'antro pilorico si nota una neoformazione di aspetto e di consistenza poliposa, di colorito biancastro, apparentemente non infiltrante lo strato muscolare della parete gastrica e in parte ulcerata.

Esame istologico:

a) *Esofago:* tumore infiltrante costituito da cellule piatte, largamente corneificate, con formazione di numerosi corpi concentrici epiteliali e con estese zone di necrosi superficiali, in corrispondenza delle quali manca l'epitelio di rivestimento e lo strato della mucosa. Nelle zone sottostanti esiste un'infiltrazione flogistica che si approfonda tra i fasci muscolari, e lungo i bordi delle zone corneificate si nota la presenza di grosse cellule a nucleo unico gigantesco, fortemente cromatico.

Diagnosi istologica: Cancro ad epitelio piatto largamente corneificato con formazione di perle, vastamente ulcerato e con infiltrazione flogistica profonda.

b) *Stomaco:* tumore a struttura ghiandolare, i cui tubuli sono rivestiti in alcuni punti da epiteli cilindrici, ed in altri da epiteli cubici, alti, a nuclei fortemente cromatici; atipici per forma, per volume e per posizione. Laddove l'epitelio ha forma cubica alta, si nota in qualche punto che parecchie cellule risultano fuse insieme in modo da assumere l'aspetto di cellule giganti a tipo sinciziale, a nucleo plurimo, mentre altre hanno nucleo unico-gigantesco. Dentro i tubuli ghiandolari si nota una sostanza amorfa granulare ad affinità eosinofila, ma non molto spiccata.

Il tumore ha sviluppo prevalentemente espansivo, ma anche infiltrante, chè i suoi elementi si approfondano nello strato muscolare, e dov'esso ha sviluppo espansivo, lo stroma è scarso ed al posto della mucosa esiste uno strato connettivo-fibrillare notevolmente infiltrato in parte da elementi flogistici, ed in parte da frammenti nucleari di elementi neoplastici in fase regressiva.

Diagnosi istologica: Adenocarcinoma con formazione di cellule gigantesche sinciziali a nucleo plurimo e cellule giganti epiteliali a nucleo unico.

3° Caso.

Autopsia N. 2460. - *P. G.* uomo di 67 anni; morto il 30-IV-1928.

Diagnosi clinica: Carcinoma dell'esofago e del retto.

Diagnosi anatomica: Carcinoma ulcerato del terzo superiore dell'esofago con notevole stenosi e metastasi nelle linfoghiandole del collo. Carcinoma del retto; cirrosi epatica incipiente; broncopolmonite ipostatica in polmoni enfisematosi; dilatazione cardiaca; cachessia.

Esame macroscopico dei tumori:

a) *Esofago:* l'esofago presenta sulla superficie mucosa nel suo terzo superiore e per la lunghezza di circa dieci centimetri, una escrescenza che si modella sulla forma tubulare dell'organo, sollevantesi sulla mucosa sana circostante per circa un centimetro, di colorito bianco-grigiastro, ulcerato e friabile. Al taglio la parete dell'esofago appare profondamente infiltrata dallo stesso tessuto che in certi tratti affiora sotto la tunica esterna del canale esofageo.

Le linfoghiandole del collo sono in gran parte ingrossate, aumentate di consistenza e con parenchima di colorito biancastro, chiaramente infiltrato da tessuto neoplastico.

b) *Retto:* nella metà inferiore dell'ampolla rettale e fino a circa due centimetri dall'orificio anale si riscontra una escrescenza neoplastica a su-

perficie irregolarmente mammellonata ed ulcerata, di consistenza duro-elastica e di colorito grigiastro, impiantata sulla faccia mucosa anteriore e procidente nel lume rettale.

Quivi la parete intestinale, vista in sezione, appare ispessita (in qualche punto essa raggiunge financo uno spessore di due centimetri), infiltrata da tessuto neoplastico, e di colorito bianco-grigiastro uniforme.

Qualche linfoghiandola perirettale appare anch'essa infiltrata, e di colorito biancastro e aspetto lardaceo.

Nessuna metastasi negli altri organi.

Esame istologico:

a) *Esofago:* esaminando a piccolo ingrandimento una sezione di esofago al limite della neoformazione si osserva che il rivestimento epiteliale della mucosa, da normale che è si ispessisce sia nel suo strato superficiale corneo, sia in quello basale-germinale, i cui elementi, abnormemente proliferati, perdono la caratteristica disposizione a nastro, con nuclei ovalari disposti parallelamente gli uni accanto agli altri, ed assumono una disposizione irregolare senza alcun limite basale netto verso lo stroma sottostante della mucosa.

Detti epiteli così abnormemente proliferati, a nucleo piccolo, chiaro, a forma ora ovalare ed ora rotondeggiante e relativamente poveri di protoplasma, mostrano di continuarsi in profondità in qualche punto con la massa tumorale. Questa risulta costituita da cordoni epiteliali molto stipati e contenuti in uno stroma connettivale risultante di grossi fasci connettivali, i quali vengono così a delimitare delle aree circolari o tubulari, secondo che i vari cordoni sono colpiti dalla sezione trasversalmente o longitudinalmente. I cordoni epiteliali s'insinuano in profondità tra i fasci muscolari che in gran parte sono distrutti, e in parte sono atrofici. Gli elementi cellulari dei cordoni presentano in generale i caratteri già detti, identici cioè a quelli degli epiteli proliferati dello stato germinale dell'epitelio di rivestimento della mucosa; in profondità, però, si notano molte cellule atipiche grosse, con nucleo gigantesco, di forma varia e fortemente cromatico.

Al disopra della parte centrale della massa tumorale l'epitelio di rivestimento è vastamente interrotto e gli elementi neoplastici affiorano alla superficie.

Nelle metastasi linfoghiandolari il tumore ripete gli stessi caratteri.

Diagnosi istologica: Carcinoma solido pseudo-alveolare infiltrante, a cellule basali altamente anaplastiche e con numerosi nuclei giganteschi.

b) *Retto:* il tumore è costituito da formazioni tubolari rivestite da epitelio cubico alto, talora pluristratificato, molto grosso, tortuoso e in gran parte ramificato, infiltranti anche lo strato muscolare o perirettale.

Nelle metastasi linfoghiandolari perirettali il tumore ha struttura prevalentemente solido-cilindro-cellulare e solo in qualche tratto periferico in corrispondenza dei seni della corticale ha aspetto ghiandolare.

Diagnosi istologica: Adenocarcinoma a cellule cubiche.

4° Caso.

Autopsia N. 2558. - *S. B.* uomo di 70 anni; morto il 16-VI-1928.

Diagnosi clinica: Emorragia cerebrale.

Diagnosi anatomica: Carcinoma anulare del cardias; glioma molle emorragico del polo temporale di sinistra; struma adeno-colloideo con nuclei di calcificazione; ipertrofia adenomatosa della prostata; pleurite fibrosa adesiva basilare destra; arteriosclerosi diffusa viscerale (cerebrale, renale, cardiaca e aortica); involuzione senile dei vari visceri e degenerazione torbida degli organi parenchimali.

Esame macroscopico dei tumori:

a) *Cervello:* nella parte anteriore della faccia inferiore del lobo temporale di sinistra, si nota, al posto delle normali circonvoluzioni cerebrali, una vasta zona di colorito grigiastro con chiazzature emorragiche, e con numerose intumescenze superficiali di aspetto cistico e di consistenza molle, gelatinosa.

In tagli frontali seriali condotti sul lobo temporale sinistro si vede che questo è sede d'una massa tumorale di colorito grigiastro, cosparsa di numerose emorragie di consistenza molle gelatinosa e contenente nel suo spessore numerose cisti di varia grandezza (da un grano di miglio ad una nocciola), a contenuto gelatinoso, fluido, limpido.

Detta massa occupa tutta la sostanza bianca del lobo temporale e inferiormente, come si è detto, affiora alla superficie dopo aver distrutto la corrispondente zona corticale, mentre in alto si spinge verso i nuclei della base dello stesso lato, interessando quasi completamente il nucleo lenticolare dove si nota una abbondante emorragia. Definire la forma di detta massa non è possibile, in quanto il tessuto tumorale, non capsulato, si continua insensibilmente nella sostanza cerebrale circostante, apparentemente sana, senza limiti netti.

b) *Stomaco:* non presenta aderenze, è di volume e forma normali e non mostra alcuna nota patologica sulla superficie sierosa. La consistenza però ne è aumentata a livello del cardias, ove si apprezza una zona duro-elastica. Al taglio, si constata che la parete è fortemente ispessita in corrispondenza del cardias, ove raggiunge un massimo di 4 centimetri, ed ha colorito biancastro e chiaro aspetto neoplastico.

Detto ispessimento si estende circolarmente, irradiandosi dal cardias verso la piccola e la grande curvatura, per circa sette centimetri; corrispondentemente sulla superficie mucosa si apprezza una discreta proliferazione a mammelloni più o meno ulcerati.

Reperto microscopico:

a) *Stomaco:* il tumore è costituito da una ricca formazione tubulare in parte a tubuli molto dilatati, rivestiti da epiteli cilindrici e in parte da

tubuli più piccoli rivestiti da epiteli cubici alti. Assai diffuse si osservano cellule giganti a forma poligonale varia ed a nucleo ora plurimo ed ora unico. I singoli tubuli sono delimitati da uno stroma connettivale assai robusto e dentro il loro lume sono contenuti abbondanti epiteli distaccati in diverso stadio di conservazione. Di molti tubuli in qualche punto esiste solo lo stroma, in quanto che tutti gli epiteli sono completamente desquamati e caduti nella cavità tubulare, ove essi hanno subìto un avanzato processo di necrosi.

La proliferazione ghiandolare si estende in tutto lo spessore della parete gastrica, e laddove è ancora riconoscibile la struttura di questa, i tubuli s'infiltrano dissociandola e provocandone l'atrofia fra i fasci muscolari.

Diagnosi istologica: Adenocarcinoma con numerose cellule epiteliali giganti.

Esame microscopico:

b) *Cervello:* scorrendo più preparati, corrispondenti a vari punti del tumore, si notano numerose e ampie zone nelle quali gli elementi costitutori della neoplasia appaiono in varie fasi di necrobiosi. Inoltre qua e là notansi alcune cisti grandi, a contorno irregolare, contenenti una sostanza granulosa amorfa, limitate all'intorno da un sottile strato di fibrille gliali.

Considerando la struttura dei punti ben conservati possiamo distinguere nel tumore due parti fondamentali:

1°) *Lo stroma:* è costituito da scarso tessuto connettivo fibrillare lasso che circonda i vasi e che qua e là forma dei sottili tralci che penetrano fra il parenchima del tumore. I vasi sono rappresentati da ampi laghi sanguigni, con pareti sottili; da formazioni a tipo angiomatoso, e da vasellini di forma più o meno regolare.

La disposizione dei vasi e dello stroma è irregolare.

2°) *Il tessuto proprio della neoplasia:* è costituito prevalentemente da elementi a corpo cellulare piriforme o fusiforme, dal quale partono rispettivamente uno o due prolungamenti, dividentisi in più rami. Il nucleo è per lo più unico, di forma ovoidale o sferoidale, raramente duplice o triplice. La cromatina è piuttosto abbondante, disposta in sottili granuli. Manca un evidente nucleolo. Oltre agli elementi predetti notansi altre cellule di varie forme (poliedriche, rotondeggianti), fornite di più prolungamenti ed elementi cellulari pressochè sferoidali, privi di prolungamenti. I prolungamenti cellulari degli elementi predetti s'intrecciano fra loro, costituendo all'intorno dei corpi cellulari una rete piuttosto grossolana.

Queste fibre non presentano le reazioni istochimiche delle fibre gliali. Con l'ematossilina di Mallory si colorano intensamente in nero, dimostrando un'affinità tintoriale uguale a quella del citoplasma.

Diagnosi istologica: Spongioblastoma multiforme (glioma immaturo atipico).

5° Caso.

Autopsia N. 2776. - *C. L.* uomo di 73 anni; morto il 21-IX-1928.

Diagnosi clinica: broncopolmonite.

Diagnosi anatomica: esiti fibro-adesivi di pleurite bilaterale. Esiti fibrosi di focolai tubercolari subpleurici e parenchimatosi. Pleurite siero-fibrinosa sinistra. Tubercolosi fibro-caseosabilaterale a sede ilare. Broncopolmonite. Edema polmonare. Tumore infiltrante della regione ipofisaria. Fibroma sottosieroso dello stomaco. Ipertrofia adenomatosa della prostata. Ritenzione urinaria e lieve idronefrosi. Stasi e fatti degenerativi dei vari parenchimi.

Esame macroscopico dei tumori:

a) *Cervello:* alla base del cranio in corrispondenza della sella turcica, sul tentorio di questa e lateralmente a destra nella dura che riveste la faccia interna dello sfenoide, si trova un tessuto roseo, molle, ben conservato, finemente mammellonato, che distrugge parzialmente l'opercolo dell'ipofisi e che infiltra lo sfenoide al disotto della dura. Il nervo ottico dello stesso lato appare appiattito ed il chiasma è leggermente spostato verso sinistra. Per la sede e per la primitiva visione macroscopica questo tumore sembrava appartenere all'ipofisi, invece istologicamente si è poi dimostrato un endotelioma della dura.

b) *Stomaco:* lo stomaco si presenta di volume normale, come pure normali sono i suoi rapporti con gli organi vicini. All'apertura della cavità gastrica si nota che le pareti sono spalmate di muco commisto a sangue. Dopo il lavaggio spiccano, sotto la mucosa arrossata, delle soffusioni emorragiche. Al disotto della sierosa, compreso nello spessore della parete del fondo, si nota un piccolo tumoretto oblungo, del volume di un fagiuolo, di colorito biancastro e di consistenza fibrosa.

c) *Prostata:* la prostata si presenta notevolmente aumentata di volume, tanto nei suoi lobi laterali, come nel lobo medio che fa sporgenza al disotto della mucosa vescicale. La superficie esterna dell'organo presenta dei piccoli nodi rotondeggianti. Al taglio si nota che in corrispondenza dei nodi suddetti l'organo è di colorito bianco-grigiastro ed ha una consistenza molle.

Reperto istologico:

a) *Tumore della regione ipofisaria:* è costituito da accumuli cellulari rotondeggianti contenuti entro degli spazii alveolari delimitati da un reticolo connettivo a maglie più o meno ampie ed a pareti sottili.

Gli accumuli cellulari sono caratterizzati dalla presenza di cellule a tipo endoteliale, con nucleo piccolo rotondeggiante o leggermente elissoide, ovulare o addirittura fusato allungato, piuttosto chiaro e di protoplasma più o meno abbondante e più o meno vacuolizzato, ma con limiti non bene individualizzabili. Il protoplasma cellulare costituisce infatti come una specie di

sostanza fondamentale, nella quale sono immersi i nuclei detti, e presentasi in diversi punti rarefatto, vacuolizzato. In molti degli accumuli cellulari si nota, osservando i nuclei più che i limiti protoplasmatici — che, come si è detto non esistono — un lieve accenno a disposizione concentrica pluristratificata; non si osserva però una tipica formazione di perle endoteliali a cellule concentriche appiattite.

Lo stroma, come si è detto, è relativamente scarso e costituito da esili fasci di fibre connettive, che circondano i singoli accumuli cellulari, dei quali parecchi — in numero di 2, 3, 4, financo 5, si trovano riuniti insieme e circondati da fasci di fibre un po' più grosse.

In questi fasci, ma talora anche in pieno accumulo cellulare, si notano dei vasellini ripieni di globuli rossi.

Nel complesso il tumore è caratterizzato da notevole ricchezza degli elementi cellulari endoteliali.

Esaminando una sezione d'ipofisi, si osserva che il tumore circonda tutto quanto l'organo, determinando fatti di atrofia, e nello stesso tempo invade la capsula e infiltra tanto il lobulo ghiandolare che quello nervoso e il lobo medio, per cui risulta in maniera chiara lo sviluppo non solo espansivo, ma anche infiltrativo del tumore.

Diagnosi istologica: sarcoma endoteliale della dura.

b) *Stomaco:* il tumore ha sede sottosierosa, fra lo strato muscolare e il peritoneo. Esso è costituito da tessuto fibroso ricco di fibre collagene e di cellule connettivali.

Queste hanno aspetto diverso nei varii tratti del tumore: in alcuni punti hanno forma ovalare allungata fusata, in altri forma rotondeggiante, e mostrano estrema povertà di protoplasma, sicchè appaiono quasi come nuclei nudi e piuttosto piccoli; in altri infine hanno forma poligonale stellata, con scarsi prolungamenti protoplasmatici, molto rarefatti e sfumati, i quali delimitano delle areole più o meno rotondeggianti, vuote o contenenti tutt'al più uno, due, tre di quei nuclei piccoli e nudi di protoplasma già detto.

Non furono fatti preparati al congelatore, perciò neppure preparati per la colorazione del grasso.

Diagnosi istologica: fibroma mixo-lipomatode sottosieroso.

c) *Prostata:* scorrendo in tutti i sensi i preparati della prostata, si osserva come in qualche punto esistano gruppi di sezioni di canalicoli normali, o dilatati, o contenenti dei corpi prostatici, mentre altrove i canalicoli diventano atipici per forma e volume e per disposizione ed hanno degli epitelii i quali mostrano un'attiva proliferazione, e qua e là assumono una disposizione nastriforme esuberante, e che, perdendo i suoi rapporti normali con la parete stessa dei tubuli, formano dei convuluti più o meno accentuati dentro il lume canalicolare.

In alcuni punti poi della parete dei tubuli, fanno sporgenza nel lume, delle procidenze fibrose digitiformi, a guisa di papille rivestite da epitelii.

Altrove le formazioni ghiandolari degradano in tessuto epiteliale, quasi compatto con scarso stroma fibroso, costituito da epitelii cilindrici, piccoli, si-

mili in tutto a quelli che rivestono i tubuli prostatici ed infiltranti tutto il tessuto proprio dell'organo, pervertendone la normale tessitura.

Diagnosi istologica: cancro a piccole cellule cilindriche, prevalentemente solido, infiltrante, con scarse formazioni tubulari e limitati aspetti papillari.

L'esame istologico ha rivelato, in questo caso, un cancro della prostata che non era stato diagnosticato macroscopicamente, in quanto che l'organo presentava apparentemente solo le note di una comune ipertrofia adenomatosa e d'altra parte, essendo dominato il quadro anatomo-clinico da altri gravi processi morbosi (broncopolmonite fibrinosa, tubercolosi polmonare e tumore maligno ipofisorio), mentre mancava qualsiasi richiamo clinico a carico della prostata, non balenò affatto l'idea che l'ipertrofia adenomatosa avesse potuto mascherare una degenerazione maligna.

6° Caso.

Autopsia N. 3396. - Donna di 71 anni; morta nell'aprile 1929.

Diagnosi clinica: Neoplasia gastrica; ematemesi; cachessia.

Diagnosi anatomica: Neoplasia dell'antro pilorico con metastasi nelle ghiandole preaortiche addominali e diffusione al mesocolon traverso. Esiti fibro-adesivi di pleurite cronica. Degenerazione dei varii parenchimi in donna già operata di amputazione della mammella destra per cancro.

Esame macroscopico dei tumori:

Stomaco: nella regione dell'antro pilorico presentava un ispessimento della parete gastrica, con rigidità del viscere in corrispondenza del quale, dal lato della mucosa, si rilevava un'abrasione icorizzata della mucosa stessa. Il piloro era dilatato, infiltrato e rigido. I tessuti circostanti retratti.

Reperto istologico:

a) *Stomaco:* il tumore si presenta costituito da uno stroma connettivale, formato da sottili travate che, anastomizzandosi ripetutamente fra di loro, delimitano una serie di maglie irregolari in cui sono contenuti degli ammassi solidi di piccole cellule rotondeggianti, a nucleo ovalare e protoplasma scarso. Il tumore infiltra le pareti dello stomaco, affiorando in alcuni punti, sotto la sierosa. In talune zone si notano fatti di necrosi avanzata.

Diagnosi istologica: cancro solido, a piccole cellule, infiltrante.

All'ispezione esterna del cadavere si notava una cicatrice operatoria per asportazione totale della mammella destra, subìta, come risulta dalla storia clinica, sei mesi prima nel locale Istituto del Cancro.

Esaminato il preparato istologico del pezzo operatorio si vide che il tumore della *mammella* asportata si presentava costituito da uno stroma connettivale disposto a travate, delimitanti degli spazi tubulari irregolari per forma e volume. In detti tubuli sono contenute delle cellule cilindriche, atipiche per la forma del nucleo e la quantità del protoplasma, orientate in formazioni a tipo ghiandolare, molto arbitrarie, così da formare dei tubuli ora

notevolmente lunghi, ora ramificati oppure comunicanti fra di loro. In qualche punto gli elementi epiteliali sono pluristratificati e presentano fatti di necrosi.

Abbiamo dunque, in questo caso, la coesistenza di un *adenocarcinoma* della mammella asportato chirurgicamente e di un *cancro solido* rotondo cellulare dello stomaco, i quali non possono esser considerati legati fra loro da nessun rapporto.

7° Caso.

Autopsia N. 81 dell'Istituto del Cancro. - Uomo di 38 anni; ceramista, coniugato, morto il 26-III-1929.

Diagnosi clinica: cancro del pavimento della bocca, operato; metastasi epatiche; cachessia; colemia; ascite.

Diagnosi anatomica: fistola cervico-boccale sinistra in operato di resezione del pavimento boccale e di svuotamento della loggia sottomascellare; sclerosi biapicale; broncopolmonite bilaterale; gastrite cronica; cancro-cirrosi del fegato; idrope della cistifellea da compressione neoplastica del coledoco; ittero; ascite; metastasi nelle linfoghiandole dell'ilo epatico; perisplenite callosa e milza cianotica; degenerazione torbido-grassa degli organi parenchimali.

Esame macroscopico degli organi portatori del tumore:

a) *Pavimento boccale:* nella regione sottomascellare inferiore sinistra esiste un'ulcerazione con tragitto fistoloso comunicante con le cavità buccale. I tessuti che delimitano e la ulcerazione e il seno fistoloso sono di colorito grigio sporco lurido, untuosi, mollicci, necrotici, di odore fetido.

b) *Fegato:* si presenta deformato, non aumentato di volume ma molto di consistenza, a superficie granulosa con granulazioni non molto grosse, pressocchè uniformi (in media della grossezza d'un piccolo cece) e di colorito bianco-giallastro. Al taglio la superficie di sezione presenta lo stesso aspetto granuloso della superficie esterna; il parenchima è intersecato da una ricca rete connettiva assai bene evidente e disseminato di nodulini rotondeggianti nettamente circoscritti sul tessuto circostante, procidenti, di colorito giallognolo tendente al verdastro, e di consistenza minore di quella del parenchima epatico a colore normale. La cistifellea è dilatata e ripiena di bile molto liquida e scolorita, che fuoresce stentatamente, sotto forte pressione digitale, dalla papilla duodenale.

Le linfoghiandole dell'ilo epatico sono ingrossate, indurite, ed al taglio si presentano di colorito biancastro, di aspetto neoplastico.

Reperto istologico:

a) *Fegato:* nelle sezioni colorate con ematossilina ed eosina si osservano nel seno del parenchima epatico nidi cellulari epiteliali ora rotondeggianti, ora ovalari, di dimensioni varie, circondati da grossi fasci connettivali e costituiti da elementi epiteliali poligonali simili alle cellule epatiche, ma di

queste più intensamente colorate e nei nuclei e nel protoplasma, e più irregolari nella forma e nella grossezza. Alcuni di questi cordoni epiteliali pieni, specialmente i più grossi, presentano zone di necrosi centrale.

Nello stroma connettivale si osservano, oltre a vasi sanguigni ed a vasi biliari di diverso calibro, degli elementi d'infiltrazione linfoide.

Diagnosi istologica: cancro cirrosi.

b) *Pavimento della bocca:* il tumore è costituito da una vasta infiltrazione di cordoni epiteliali ad elementi piatti in diversa fase di differenziazione, da uno stadio molto immaturo assai vicino a quello basale fino alla formazione di sostanza cornea con presenza di corpi concentrici.

Lo stroma è riccamente infiltrato da elementi flogistici.

Diagnosi istologica: cancro ad epitelio piatto, con formazione di corpi concentrici epiteliali in stroma cronicamente infiammato.

Ora rimane da provare se i tumori che abbiamo illustrato meritano la qualifica di primitivi, e perciò la necessità di dire brevemente quali criterî abbiamo adottato nella loro classifica, poichè, come si è già detto, facile potrebbe essere l'errore di scambiare per molteplicità ciò che potrebbe anche essere fenomeno metastatico.

Diremo senz'altro che ci siamo fondati quasi esclusivamente sul criterio istologico e che perciò ci siamo attenuti scrupolosamente a quelle combinazioni di tumori a struttura del tutto diversa, in cui in modo chiaro possa esser provata la diversa matrice dei tumori. Così, ad esempio, per le combinazioni N. 2012, 2460, 2558, 2776, 3396 ed 81, dove non soltanto sono diversi gli organi portatori del tumore, ma diversa è anche la struttura delle formazioni neoplastiche, crediamo non vi possa essere dubbio circa la loro primitività.

Un dubbio potrebbe sorgere per la combinazione della autopsia N. 1470, nella quale un cancro ad epitelio cilindrico del dotto epatico si è associato ad un cancro iniziale ad epitelio cilindrico dell'antro pilorico dello stomaco; si potrebbe cioè pensare che l'uno o l'altro dei due tumori sia metastaticamente subordinato.

Crediamo di poter senz'altro scartare l'ipotesi della subordinazione del cancro dell'epatico a quello dello stomaco, non tanto

per i caratteri volumetrici che tuttavia nel caso in ispecie, sarebbero in favore della primitività del cancro biliare (poichè è risaputo, specialmente per i cancri dello stomaco, che tumori piccolissimi e clinicamente silenziosi possono dare metastasi vistose) quanto pel fatto che il tumore gastrico ha uno sviluppo limitatissimo, non solo in superficie, ma, quel che è più, in profondità, ove in un solo breve tratto mostra di aver perforato al « muscolaris mucosae » e di avere infiltrato in minima misura la sottomucosa, per cui è ovvio e logico inferire che esso sia stato colto in una fase di sviluppo inizialissima, e che perciò la sua età debba esser considerata di data assai recente, mentre il tumore del dotto epatico e per lo sviluppo assunto e per la sintomatologia (clinica) imponente iniziata da molto tempo, mostra chiaramente un'età di data molto anteriore.

Senza dire ancora che il comportamento di un tumore gastrico il quale dia metastasi nel dotto epatico senza aver prima colpito una stazione linfatica perigastrica regionale è, se non impossibile, almeno poco frequente.

Resterebbe da valutare allora l'ipotesi inversa, e cioè della subordinazione metastatica del tumore gastrico a quello del cancro dell'epatico, che a prima vista potrebbe sembrare la più logica.

È notorio che le metastasi possono avvenire o per impianto diretto, o per via linfatica, o per via ematica.

La prima maniera che a torto, da taluno (*Ribbert*) viene negata, ma che si deve invece ammettere in base a reperti anatomopatologici (*Lino*, *Barbacci*, *Misumi*, *Füttener*, *Gerhardt*, *Erbse*, *Moxou*, *Birke*, *Caon*, *Eymann*, *Schieck*, *Olshauseu*, *Poltous*, *Shaw*, *Bieger*, *Laufer*, *Zurhelle*, ecc.) rappresenta un'evenienza rara ed eccezionale e comunque non applicabile al caso nostro, mancando una diretta corrente canalicolare tra dotto epatico e stomaco.

La seconda va esclusa anch'essa nel caso in discussione, per la localizzazione quasi esclusivamente mucosa del tumore gastrico, mentre completamente indenne appare la rete linfatica sottosierosa ed indenni sono anche le stazioni linfoghiandolari intermedie fra stomaco e dotto epatico.

La terza via — la ematica — male si adatta pur essa al caso in esame, per la stessa ragione di localizzazione, in quanto la sede di impianto del tumore è chiaramente la mucosa e non la sottomucosa.

È possibile infatti seguire quasi la diretta trasformazione dell'epitelio ghiandolare in una proliferazione atipica infiltrante, che gradatamente pervertisce la struttura ghiandolare stessa, e l'infiltrazione blastomatosa resta quasi esclusivamente limitata allo strato mucoso; in un piccolissimo tratto, come si è detto, essa rompe la barriera della « muscolaris mucosae » ed invade la sottomucosa, arrestandosi nettamente allo strato muscolare.

Tutto l'insieme strutturale della localizzazione del piccolo tumoretto gastrico dà l'impressione della primitività, senza dire che, per quanto entrambi costituiti da epitelio cilindrico, pure i due cancri presentano piccole differenze strutturali; così la grossezza degli epiteli è maggiore nel cancro biliare che in quello gastrico; si nota poi la presenza di formazioni adenocarcinomatose e papillari ad epitelio cubico alto nel tumore biliare, che mancano in quello gastrico.

Per la concomitanza di così svariati caratteri differenziali, che riguardano in parte anche la struttura delle due localizzazioni, crediamo si possa con certezza considerarli indipendenti l'uno dall'altro.

COMBINAZIONI DI TUMORI MALIGNI E BENIGNI RISCONTRATE SU 4343 AUTOPSIE ESEGUITE NELL'ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO

(dal 1-I-1925 al 31-XII-1929) [1].

1. Aut. 98 — Ulcera gastrica degenerata in cancro e ipertrofia adenomatosa della prostata.
2. Aut. 117 — Cancro del collo dell'utero e adenoma del surrene destro.

---

[1] In queste combinazioni noi abbiamo incluso anche formazioni, quali i coristomi e gli amartomi, che non sono da tutti considerate veri e propri tumori. Poichè però la linea di divisione fra queste malformazioni ed i tumori è molto indecisa e poichè da molti AA. anche queste sono ritenute vere formazioni tumorali, così abbiamo creduto opportuno includerle nelle nostre combinazioni.

3. Aut. 164 — Cancro del pancreas e ipernefroma emorragico del rene destro.
4. Aut. 633 — Cancro della vescica e ipernefroma del rene destro.
5. Aut. 661 — Cancro della vulva e miomatosi uterina.
6. Aut. 781 — Cancro del piloro e fibrolipoma ovarico bilaterale.
7. Aut. 808 — Cancro del piloro e ipertrofia adenomatosa della prostata.
8. Aut. 836 — Cancro del collo dell'utero e osteoma del lobo inferiore del polmone.
9. Aut. 854 — Carcinoma della vulva e miofibromi intramurali dell'utero.
10. Aut. 1137 — Cistoadenocarcinoma ovarico e polipi mucosi del corpo uterino.
11. Aut. 1156 — Cancro-cirrosi del fegato e fibromi dello stomaco.
12. Aut. 1165 — Cancro papillare della vescica e ipertrofia adenomatosa della prostata.
13. Aut. 1240 — Carcinoma del faringe e adenoma prostatico.
14. Aut. 1245 — Epitelioma del laringe e ipertrofia adenomatosa prostatica.
15. Aut. 1284 — Glioma del centro semiovale del Viessan di sinistra e ipertrofia adenomatosa della prostata.
16. Aut. 1272 — Cancro dell'utero e miofibromi sottosierosi peduncolati del corpo uterino.
17. Aut. 1413 — Cancro dell'esofago e ipertrofia adenomatosa prostatica.
18. Aut. 1440 — Cancro del corpo dell'utero e cistoma paraovarico, fibro-adenoma della mammella, fibromioma uterino, lipoma con focolaio di ossificazione della coscia sinistra.
19. Aut. 1475 — Scirro della mammella e polipo mucoso ghiandolare del collo uterino.
20. Aut. 1540 — Cancro midollare dello stomaco e nodi-ossificazione in tiroide ipertrofica adenomatosa.
21. Aut. 1556 — Carcinoma della flessura epatica del colon e fibromiomi intramurali e sottosierosi del corpo dell'utero e cisti dermoide.
22. Aut. 1586 — Cancro del polmone e polipo mucoso del colon.
23. Aut. 1637 — Carcinoma del piloro e ipertrofia adenomatosa prostatica.
24. Aut. 1700 — Cancro del rene sinistro e ipertrofia adenomatosa prostatica.
25. Aut. 1720 — Poliposi adenomatosa e scirro del retto.
26. Aut. 1746 — Cancro del piloro e ipertrofia adenomatosa della tiroide.
27. Aut. 1755 — Carcinoma del laringe e ipertrofia adenomatosa tiroidea.
28. Aut. 1767 — Carcinoma e miofibromi multipli sottosierosi del corpo dell'utero.
29. Aut. 1846 — Cancro del collo e miofibromi intramurali con polipo mucoso del corpo dell'utero.
30. Aut. 1862 — Cancro della mammella e miofibromi intramurali e sottosierosi sessili del corpo dell'utero.
31. Aut. 1872 — Cancro della tiroide e miofibromi parietali del corpo dell'utero.
32. Aut. 1877 — Carcinoma dell'esofago e ipertrofia adenomatosa prostatica.
33. Aut. 1883 — Cancro della portio e ipernefromi multipli del rene destro.
34. Aut. 1964 — Cancro del pancreas e ipernefromi del rene destro.
35. Aut. 1968 — Cancro del rene sinistro e ipertrofia adenomatosa prostatica.
36. Aut. 1994 — Cancro del piloro e ipertrofia adenomatosa prostatica.
37. Aut. 1995 — Cancro midollare dello stomaco e fibroma intramurale del corpo uterino.

38. Aut. 2012 — Cancro del terzo medio dell'esofago e cancro dello stomaco.

39. Aut. 2019 — Tumore impiantato su verruca del piede destro, asportato chirurgicamente; tumore di una glandula linfatica inguinale destra (endoperitelioma) e amartoma del digiuno.

40. Aut. 2055 — Cancro del piloro e angiomi multipli telangectasici e cavernosi del fegato.

41. Aut. 2110 — Cancro dell'antro pilorico e tumore madreperlaceo del peduncolo dell'ipofisi.

42. Aut. 1486 — Tumore della pia madre spinale della regione lombare e fibromatosi dell'utero.

43. Aut. 1526 — Sarcoma della tuba destra e grosso fibromioma sottosieroso del corpo dell'utero.

44. Aut. 2198. — Carcinoma del collo e fibromi intramurali del corpo dell'utero.

45. Aut. 2201 — Carcinoma gelatinoso dello stomaco e del duodeno ulcerato, più mioma uterino.

46. Aut. 2763 — Adenocarcinoma vegetante della parete posteriore del fondo dello stomaco più adenoma cistico tiroideo.

47. Aut. 2555 — Cancro ad epitelio piatto cornificante della lingua e ipertrofia adenomatosa della prostata.

48. Aut. 2865 — Cancro dell'esofago e ipertrofia adenomatosa della prostata.

49. Aut. 2140 — Endotelioma della dura madre. Endotelioma della pleura. Adenoma della tiroide.

50. Aut. 2323 — Adenocarcinoma gastrico e ipertrofia adenomatosa della prostata.

51. Aut. 2598 — Cancro globocellulare dello stomaco e grosso angioma cavernoso del fegato.

52. Aut. 3751 — Adenocarcinoma grande curvatura dello stomaco. Fibromi intramurali uterini. Polipi adenomatosi peduncolati intracavitari dell'utero. Adenoma cistico papillifero ovaia destra.

53. Aut. 3860 — Cancro rotondo cellulare gastrico e fibromi uterini.

54. Aut. 3910 — Adenomacarcinoma del cardias. Papillomi multipli della cute e mucosa boccale.

55. Aut. 4053 — Cancro globocellulare pilorico e polipo adenomatoso uterino.

56. Aut. 4195 — Cancro globocellulare pilorico. Ipertrofia adenomatosa della prostata.

57. Aut. 4207 — Adenocarcinoma gastrico. Adenoma cistico ovaia.

58. Aut. 4314 — Carcinoma globocellulare del cardias e ipertrofia adenomatosa della prostata.

59. Aut. 3936 — Adenocarcinoma sigma colico e fibroma cistico peduncolato dell'utero.

60. Aut. 3691 — Carcinoma del duodeno — polipo adenomatoso uterino.

61. Aut. 3664 — Adenocarcinoma scirroso della cistifellea e adenoma cistico ovaia sinistra.

62. Aut. 3235 — Carcinoma del polmone e polipo adenomatoso uterino.

63. Aut. 4044 — Carcinoma del polmone e ipertrofia adenomatosa della prostata

64. Aut. 3046 — Cancro scirroso prostata e neurinoma dell'acustico.

65. Aut. 2221 — Adenocancro dell'utero. Adenoma cistico della tiroide.
66. Aut. 3202 — Adenocarcinoma della mammella — fibromi uterini.
67. Aut. 4179 — Cancro solido della mammella — fibroma ovaia sinistra.

COMBINAZIONI DI TUMORI MALIGNI E BENIGNI RISCONTRATI SU 203 AUTOPSIE ESEGUITE NELL'ISTITUTO DEL CANCRO DI MILANO

(dalla fondazione 1-V-1928 al 31-XII-1929).

1. Aut. 1 — Cancro dell'utero e angioma cavernoso epatico.
2. Aut. 9 — Cancro del collo uterino, lipomi e adenomi renali, più fibroma ovarico.
3. Aut. 12 — Cancro recidivante della mammella sinistra e adenoma della tiroide.
4. Aut. 14 — Cancro vegetante ulcerato della guancia sinistra, emolinfangiomi multipli della milza, e ipertrofia adenomatosa della prostata.
5. Aut. 15 — Cancro infiltrante del collo dell'utero, e struma fibro-gelatinoso cistico con focolai di ossificazione del lobo laterale sinistro della tiroide.
6. Aut. 39 — Cancro scirroso del piloro e angioma cavernoso del fegato.
7. Aut. 40 — Cancro della regione cardio-esofagea, ipertrofia adenomatosa con focolai di tessuti proosteoidi della tiroide, ipernefroma rene sinistro, e ipertrofia miomatosa della prostata.
8. Aut. 49 — Cancro della vagina più angiomi cavernosi multipli del fegato.
9. Aut. 50 — Cancro recidivato della lingua più angioma cavernoso del fegato.
10. Aut. 54 — Cancro scirroso del piloro, e angioma cavernoso del fegato in fase cicatriziale.
11. Aut. 60 — Cancro del collo uterino più angioma cavernoso epatico.
12. Aut. 64 — Cancro dell'antro pilorico più adenoma prostatico.
13. Aut. 70 — Linfosarcoma delle ghiandole mesenteriche e angiomi cavernosi multipli del fegato.
14. Aut. 75 — Cistoadenocarcinoma bilaterale ovarico e grosso fibromioma sottosieroso peduncolato del corpo dell'utero.
15. Aut. 77 — Cancro vegetante ulcerato del sigma colico linfangiomi ed emangiomi cavernosi multipli iniziali della milza.
16. Aut. 84 — Cancro della guancia sinistra, modica ipertrofia adenomatosa totale della prostata e ipernefroma del rene destro.
17. Aut. 102 — Cancro scirroso della mammella destra più mioma intramurale ossificato dell'utero.
18. Aut. 106 — Cancro della guancia sinistra più polipo mucoso dello stomaco.
19. Aut. 122 — Cancro del collo uterino più angioma cavernoso del fegato.
20. Aut. 123 — Cancro della mammella più angioma cavernoso del fegato.
21. Aut. 127 — Carcinoma della guancia più ipertrofia adenomatosa della prostata.
22. Aut. 135 — Cancro-cirrosi più adenoma della tiroide.

23. Aut. 139 — Cancro del seno piriforme sinistro più struma colloideo con focolai di calcificazione.
24. Aut. 142 — Cancro ad epitelio piatto della lingua più polipi mucosi e miomi intramurali dell'utero.
25. Aut. 147 — Cancro del pavimento della bocca più angioma cavernoso del fegato.
26. Aut. 154 — Cancro della carotide più polipo adenomatoso dello stomaco.
27. Aut. 155 — Cancro ulcerato della coscia sinistra più polipo mucoso dell'utero.
28. Aut. 160 — Cancro della vescica più fibro-mioma dell'utero.
29. Aut. 164 — Cancro della portio più fibromi sottosierosi dell'utero.
30. Aut. 170 — Adenocarcinoma dell'esofago più ipertrofia adenomatosa della prostata.
31. Aut. 192 — Adenocarcinoma della mammella più fibromiomi uterini.
32. Aut. 197 — Cancro del retto più polipo mucoso dell'utero.
33. Aut. 198 — Cancro della mammella più polipo mucoso del canale cervicale e miomi dell'utero.

⁂

Dare una sicura e soddisfacente spiegazione sulla genesi e sul significato dei tumori multipli non è agevole.

Il problema si riconnette direttamente con la etiologia e con la patogenesi dei tumori in generale, ove come è risaputo regna la più grande incertezza ed il più misterioso interrogativo della patologia animale e forse anche vegetale.

Alcuni AA. come *Ribbert*, *Rosenbach*, *Ziegler*, *Morestin*, *Barbacci*, ecc., sostengono che essi siano dovuti a mera accidentalità e quindi ammettono implicitamente che tra il primo e il secondo tumore non esiste alcun legame, lasciando con ciò impregiudicata la questione generale dell'oncogenesi per se stessa considerata indipendentemente dalla evenienza della molteplicità.

Altri AA. invece (*Fichera*, *Bauer*, *Fibiger*, *Irchikowa*, *Bletz*, *Badile*) con veduta più larga e che investe oltre che il concetto della pluricità anche il problema patogenetico dei tumori, pensano che essi siano l'esponente di una predisposizione individuale verso i blastomi. A questa predisposizione alcuni vogliono associare un fattore diremmo causale, diverso secondo gli AA., ma che si iden-

tifica per lo più con una irritazione cronica di varia natura, o con la presenza in loco di germi embrionari rimasti indifferenziati.

L'anatomia e l'istologia patologica, se tanto hanno contribuito ad una migliore conoscenza dei tumori, salvo qualche rarissimo caso, in cui è stato permesso di risalire ad un determinato meccanismo patogenetico, in linea di massima, al pari delle altre scienze clinico-biologiche, non forniscono utili indicazioni per risolvere la questione.

Per tanto, anche lo studio anatomo-istopatologico dei nostri casi resta completamente negativo da questo punto di vista e non ci consente di ricavare, oltre il dato statistico, alcun elemento che possa contribuire alla risoluzione di così astruso problema.

Tuttavia, mantenendoci nel puro campo delle ipotesi, crediamo di potere accettare come la più verosimile, la concezione, già segnalata, della *predisposizione individuale, sollecitata più o meno dal fattore irritante*, non solo perchè essa ci appare come la più completa sotto tutti i punti di vista e tale da consentirci la spiegazione di qualsiasi caso, ma perchè in suo favore militano elementi di indubbio valore, sia nel campo sperimentale, sia nel campo della patologia umana.

È solo inquadrando i reperti anatomo-patologici illustrati in tutto il corteo di fatti provanti l'esistenza di una « diatesi neoplastica » (*Verneuil*) che noi possiamo trovare una spiegazione convincente di questi casi e fornire nello stesso tempo un altro dato, provante l'importanza dei fattori generali organici nell'insorgenza dei tumori.

La concezione della mera accidentalità, per essere troppo semplicista non dà una spiegazione soddisfacente della pluricità dei tumori maligni, e lascia insoluta la questione generale dell'oncogenesi; ecco perchè noi crediamo di poterla scartare.

RIASSUNTO.

Gli AA., dopo una breve esposizione dei principali dati di casistica e di statistica relativi all'associazione di tumori multipli, in ispecial modo maligni, osservati nello stesso soggetto e segnalati nella letteratura, riferiscono di una loro ricerca statistica eseguita su più di 8000 autopsie, e illustrano dal punto di vista anatomo-istopatologico 7 casi di associazione di due tumori maligni nello stesso individuo.

Essi riconoscono che non è agevole, anche in base ai dati anatomo-istopatologici, dare una sicura e soddisfacente spiegazione sulla genesi e sul significato dei tumori multipli, in quanto il problema si riconnette direttamente con l'etiologia e con la patogenesi dei tumori in generale, ove, come è risaputo, regna la più grande incognita.

Accettano tuttavia, come la più plausibile, l'ipotesi costituzionale, per la quale i tumori multipli sono da considerare come l'espressione di una predisposizione individuale e ammettono che nella loro insorgenza molto verosimilmente esercitano un'azione determinante fattori irritativi cronici di varia natura.

BIBLIOGRAFIA.

Barbacci, « I Tumori ». Vallardi, 1915.
Fichera, « Tumori ». Torino, 1911.
Roncali, « Trattato dei neoplasmi maligni ». Vol. I e II.
Barbacci, Truffi, Franchini, Sanfelice, Pentimalli, Fichera, Sachs e Rondoni, « Neoplasmi ». Istituto Sieroterapico Milanese.
Nebunoni Tachiro, Zeitschr. f. Urol. Bd. 18. Ht. 4. 1924.
Chajutin, Virchow's Arch. Bd. 261. Ht. 2. 1926.
Sprangler, Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20. Ht. 4-5-1923.
Picchi L., Sperimentale. Fasc. III-IV, pag. 276, 1928.
Roesch, Virchow's Arch. Bd. 245, 1923.
Hedinger, Schweiz. med. Woch., N. 44, 1923.
Sternberg, Wien, Springer, 1926.
Dalla Palma, Pathologica, N. 420, 1926.
Bergoff, Zeitschr. für Krebsforsch. Bd. 26, Ht. 6, 1928.
Mehrkorn, München. med. Wochenschr., N. 15, 9-4-1901.
Venulet, Med. Klinik. N. 8, 1914 e Wratsch, N. 21, 1913.
Serafini e Antonioli, Minerva medica, 1928.
Pacetto G., Le Cancer., Bruxelles, 1928, N. 1.
Lewis, Rep. of the Boston City Hosp., 1905.
Brian, Virchow's Archiv., 186, 1906.
Dratschinskaja, Neues Chir. Arch., 7, 1925, Ht. 3.
Gluschkowsky, Wr. Djelo, 1922, N. 13-14.
Goworow, Diss. Petersburg, 1914.
Ljubimow, Mitt. d. Univ. Kasan, 1877.
Lande, Wr. Djelo, 1922, N. 15.

MEDWEDIEW, Med. d. Gegenwart, 1924, N. 9.
MOROSOWA, Wr. Djelo, 1923, N. 3-5.
PETROW, Mitt. d. Univ. Kasan, 1867-1873.
— Wratsch, 1908, S. 1633.
SZEREBRJAKOW, Gelehrte Blätter der Kas. Univ., 1874.
SEMBLINOW, Mitt. d. Univ. Kasan, 1874.
TSCHAURUSCHIN, Arb. d. VII Pirogow Tagung-Kasan, 1899.
BECK, Wirch. Archiv., 196.
GOTTING, Zeitschr. f. Krebsforsch., 7.
HANSEMANN, Zeitschr. f. Krebsforsch., 7.
BRASCHE, Virch. Arch., 215.
SCHMINKE, Virch. Arch., 183.
ROSENBACH, idem, 179.
BORMANN, Verch. d. path. Ges., 1907, 12.
HARBITZ, Ziegl. Beitr., 62.
GRAWITZ, Deutsch. med. Wochenschr., N. 49.
KAUFMANN, Deutsch. Zeitschr. f. Chir., N. 11.
KROKIEWICZ, Wiener klin. Wochenschr., 1913, N. 29.
LANDAU, Münch. mediz. Wochenschr., 1905, N. 14.
LANDESTEINER, Zeitschr. f. klin. Med., 62.
MOISE, Surgery gynecol. and. obstetr., 1924, N. 1.
NECKER, Zeitschr. f. Heilk., 26.
SALTIKOW, Zentralbl. f. Path., 16.
SCHLANGENHAUFER, idem, 17.
THEILHABER u. EDELBERG, Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 117.
TILLMANNS, idem, 13.
STEDEN, Beitr. z. klin. Chir., 130.
BECKER, idem, 14, 1895.
FRITZ, Korr. Bl. Schweizer Aerzte, 1914, N. 15.
OBERNDORFER, Zieglers Beitr., 29.
BUCHER, idem, 14.
MÖNCKEBERG, LUBARSCH e OSTERTAG, 10.
LUBARSCH u. FISCHER-DEFOY, idem.
SLIWINSKI, Wien. klin. Wochenschr., 1909, N. 32.
HUETER, Münch. med. Wochenschr., 1918, N. 21.
SCHIMMELBUSCH, Arch. f. klin. Chir., N. 39.
LANNOIT et COURMONT, Revue des Médec., 1894, N. 14.
OPISTZ, Zeitschr. f. Geburtsh., N. 49.
MARKUS, Arch. f. Gynäk., N. 92.
NEBESKY, idem, N. 73.
FRANKL, idem, N. 124, 1905, Heft. 1.
BEYREUTHER, Virch. Arch., N. 250, 1924.
DUSCHL, Deutsch. Zeitschr. f. Chir., N. 193, Heft. 1-2.
LANDA, Wien, med. Wochenschr., 1925, N. 33, S. 1890.
LINO, Tumori, anno X, III.
AIELLO, Rivista Siciliana, 1929, N. 17.
BADILE, Morgagni, 1926, pag. 801.